

АНАЛИЗ МОДЕЛЕЙ КОМПЛЕКСОВ МОНОМЕРНОЙ И ПРОТОФИБРИЛЛЯРНОЙ ФОРМ β -АМИЛОИДНОГО ПЕПТИДА С НОВЫМ ПРЕДСТАВИТЕЛЕМ КЛАССА АЗОТСОДЕРЖАЩИХ ГЕТЕРОЦИКЛОВ

Е.И. Дерюшева¹, В.Д. Аликова^{1,*}, Е.А. Литус¹, А.А. Долганов²,
В.В. Доценко², М.П. Шевелёва¹

¹ Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ
«Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН
142290, Российская Федерация, Московская обл., г.о. Серпухов, г. Пушкино, ул. Институтская, 7

² ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»
350040, Российская Федерация, Краснодарский край, Краснодар, ул. Ставропольская, 149

Ключевым фактором прогрессирования болезни Альцгеймера (БА) является накопление бета-амилоидного пептида (А β) в мозге с последующим образованием фибрилл. Ингибирование фибриллообразования на ранних стадиях является одной из стратегий лечения БА. На сегодняшний день накоплено много исследовательских данных, свидетельствующих о способности азотсодержащих гетероциклов с разного рода заместителями напрямую связываться с А β и ингибировать его олигомеризацию. В нашей работе рассмотрен новый представитель данного класса веществ, производное пиридо-1,3,5-триазина (AAD82), построены модели комплексов ADD82 с мономерной и протофибриллярной формами А β , а также проведен анализ корреляции набора аминокислотных остатков, участвующих в формировании комплекса, с полной энергией его образования.

Ключевые слова: β -амилоидный пептид, болезнь Альцгеймера, азотсодержащие гетероциклы, пиридо-1,3,5-триазин

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда № 20-74-10072.
Для цитирования: Дерюшева Е.И., Аликова В.Д., Литус Е.А., Долганов А.А., Доценко В.В., Шевелёва М.П. Анализ моделей комплексов мономерной и протофибриллярной форм β -амилоидного пептида с новым представителем класса азотсодержащих гетероциклов. *Биомедицина*. 2025;21(4): 114–118. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-114-118>

Поступила 18.04.2025

Принята после доработки 20.10.2025

Опубликована 10.12.2025

ANALYSIS OF MODELS OF MONOMERIC AND PROTOFIBRILLARY FORMS OF β -AMYLOID PEPTIDE IN COMBINATION WITH A NEW REPRESENTATIVE OF NITROGEN-CONTAINING HETEROCYCLES

Evgeniya I. Deryusheva¹, Valeria D. Alikova^{1,*}, Ekaterina A. Litus¹,
Aleksey A. Dolganov², Viktor V. Dotsenko², Marina P. Shevelyova¹

¹ Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research
of the Russian Academy of Sciences

142290, Russian Federation, Moscow Region, Pushchino, Institutskaya Str., 7

² *Kuban State University*
350040, Russian Federation, Krasnodar Region, Krasnodar, Stavropolskaya Str., 149

Accumulation of beta-amyloid peptide (Aβ) in the brain followed by the formation of fibrils is a key factor in the progression of Alzheimer's disease (AD). One therapeutic strategy for AD consists in inhibition of fibrillation in its early stages. Today, a large body of research data has been accumulated indicating the ability of nitrogen-containing heterocycles with various substituents to directly bind to Aβ and inhibit its oligomerization. In this work, we consider a new representative of this class of substances – a pyrido-1,3,5-triazine derivative (AAD82) – and construct models of ADD82 complexes with monomeric and protofibrillar forms of Aβ. The correlation of the set of amino acid residues involved in the formation of such a complex, as well as the total energy of its formation, are analyzed.

Keywords: β-amyloid peptide, Alzheimer's disease, nitrogen-containing heterocycles, pyrido-1,3,5-triazine

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

Funding: the research was funded by the Russian Science Foundation grant No. 20-74-10072.

For citation: Deryusheva E.I., Alikova V.D., Litus E.A., Dolganov A.A., Dotsenko V.V., Shevelyova M.P. Analysis of Models of Monomeric and Protofibrillary Forms of β-amyloid Peptide in Combination with a New Representative of Nitrogen-Containing Heterocycles. *Journal Biomed.* 2025;21(4):114–118. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-21-4-114-118>

Submitted 18.04.2025

Revised 20.10.2025

Published 10.12.2025

Введение

Болезнь Альцгеймера (БА) представляет собой нейрокогнитивное расстройство, при котором наблюдается прогрессирующее снижение физической, социальной и исполнительной деятельности. Согласно амилоидной гипотезе, ключевым фактором прогрессирования БА является накопление β-амилоидного пептида (Aβ), образующегося при последовательном расщеплении белка — предшественника амилоида (APP) протеазами. Первоначально растворимый Aβ начинает претерпевать конформационные изменения, становясь более склонным к агрегации с разной степенью олигомеризации. Ингибирование фибриллообразования Aβ на ранних этапах формирования амилоидных отложений является одной из разрабатываемых стратегий лечения БА.

Накопленные исследовательские данные указывают на то, что азотсодержащие гетероциклы являются перспективным источником кандидатов для разработки новых подходов к терапии БА. Представители дан-

ного класса гетероциклических соединений потенциально способны к прямому связыванию с Aβ [1, 4] и ингибированию процесса образования его фибрилл [6]. Лиганды, способные ингибировать олигомеризацию Aβ, часто содержат такие азотсодержащие мотивы, как остаток ароматического амина [2], пиридина [5, 8], а также галогенфенильный и алкилфенильный остатки [3]. Помимо этого, некоторые представители конденсированных гетероциклов [7] показывали хороший ингибирующий эффект (более 60%) в отношении агрегации Aβ.

Новый представитель класса азотсодержащих гетероциклов, AAD82 (рис. 1), полученный по реакции Манниха, содержит описанные выше структурные элементы, что позволяет предположить наличие у AAD82 способности связываться с Aβ и/или ингибировать образование фибрилл Aβ. В данной работе были смоделированы комплексы ADD82 с мономерной (mAβ) и протофибриллярной (fAβ) формами Aβ и проведен анализ их сайтов связывания.

Материалы и методы

Трёхмерная модель структуры ADD82 (рис. 1) была создана с использованием программного пакета ChemDraw 22.0.0 и оптимизирована в силовом поле MM2. Для моделирования комплексов ADD82 с мономерной (PDB ID: 2LFM, NMR, 20 структур) и протофибриллярной (PDB ID: 2LMN, ЯМР, 10 структур) формами $A\beta$ (длиной 40 а.о., $A\beta_{40}$) использовалась программа AutoDock Vina. Характеристики взаимодействий комплекса были получены с помощью сервиса PLIP (<https://plip-tool.biotec.tu-dresden.de/plip-web/plip/index>).

Результаты исследований

На рис. 1 представлена структурная формула соединения ADD82 и его трехмерная модель.

Мы провели моделирование комплексов AAD82- $mA\beta_{40}$ оптимизированной трехмерной модели AAD82 с 20 структурами мономерной формы $A\beta_{40}$ и комплексов AAD82- $fA\beta_{40}$ с 10 структурами протофибриллярной формы $A\beta_{40}$. Взаимодействие аминокислотных остатков (а.о.) обеих форм $A\beta$ проходило в большей степени с 4-фторфенильным и 4-метилфенильным остатками соединения AAD82, хотя для некоторых моделей в формировании комплекса участвовал конденсированный гетероцикл (9 из 20 моделей комплекса AAD82- $mA\beta_{40}$ и 3 из 10 модели комплекса AAD82- $fA\beta_{40}$). Все проанализированные модели AAD82- $mA\beta_{40}$

включали а.о. пептида с 4 по 10 (неупорядоченный участок на N-конце) и с 11 по 22 (альфа-спираль $A\beta_{40}$) с преобладанием гидрофобных связей, в некоторых моделях участвовали связи, образованные по донорно-акцепторному механизму. Чаще всего в связывании были задействованы остатки TYR10, VAL12, GLN15 и VAL18 (рис. 2а, синие столбцы). Среднее по 20 моделям значение энергии (ΔG) образования комплекса AAD82- $mA\beta_{40}$ составило $-(7,29 \pm 0,28)$ ккал/моль, что соответствует среднему значению равновесной константы диссоциации $KD = (4,50 \pm 1,57) \times 10^{-6}$. В формировании двух моделей комплексов AAD82- $mA\beta_{40}$ с наименьшей из 20 моделей ΔG , равной $-(8,10 \pm 0,81)$ ккал/моль ($KD = (1,15 \pm 2,11) \times 10^{-6}$) и $-(7,80 \pm 0,51)$ ккал/моль ($KD = (1,90 \pm 1,85) \times 10^{-6}$) чаще всего участвовали HIS6, TYR10, VAL12 и PHE20 аминокислотной цепи $mA\beta_{40}$ (рис. 2а, зелёные столбцы).

В образовании комплекса AAD82- $fA\beta_{40}$ участвовали от 2 до 6 цепей $A\beta_{40}$. Межмолекулярное взаимодействие AAD82- $fA\beta_{40}$ осуществлялось в основном посредством гидрофобных связей и затрагивало а.о. пептида с 15 по 40, образующие β -складку протофибриллы (преимущественно ALA21, ALA30, ILE31, ILE32 и VAL39, рис. 2б, фиолетовые столбцы). Среднее по десяти моделям значение ΔG комплекса AAD82- $fA\beta_{40}$ составило $-(10,21 \pm 0,78)$ ккал/моль, что соответствует $KD = (3,25 \pm 4,35) \times 10^{-8}$. Две модели комплекса AAD82- $fA\beta_{40}$

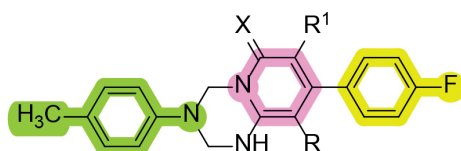


Рис. 1. Структурные особенности молекулы пиридо-1,3,5-триазина, AAD82 (зеленым выделен остаток ароматического амина — пара-толуидина, розовым выделено пиридиновое ядро, желтым выделен 4-фторфенильный остаток).

Fig. 1. Structural features of the pyrido-1,3,5-triazine molecule, AAD82 (the aromatic amine residue, para-toluidine, is highlighted in green, the pyridine core is highlighted in pink, and the 4-fluorophenyl residue is highlighted in yellow).

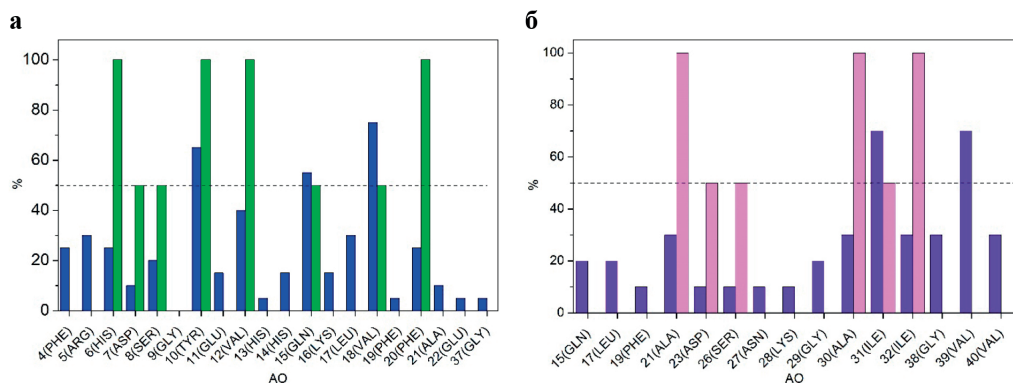


Рис. 2. Частота повторяющихся аминокислотных остатков (а.о.), участвующих в формировании комплексов: (а) комплекс AAD82-mAβ₄₀ синим цветом показана частота встречаемости а.о. в 20 моделях, зелёным — частота встречаемости а.о. в выборке из двух моделей комплексов с наименьшей ΔG; (б) комплекс AAD82-fAβ₄₀ фиолетовым цветом показана частота встречаемости а.о. в 10 моделях, розовым — частота встречаемости а.о. в выборке из двух моделей комплексов с наименьшей ΔG.

Fig. 2. Frequency of repeating amino acid residues (a.o.) involved in the formation of complexes: (a) AAD82-mAβ₄₀ complex, blue shows the frequency of a.o. occurrence in 20 models, green shows the frequency of a.o. occurrence in a sample of two models of complexes with the lowest ΔG; (б) AAD82-fAβ₄₀ complex, purple shows the frequency of a.o. occurrence in 10 models, pink shows the frequency of a.o. occurrence in a sample of two models of complexes with the lowest ΔG.

в формировании которых чаще участвовали ALA21, ALA30 и ILE3 (рис. 2б, розовые столбцы), отличались наименьшим среди 10 моделей ΔG, равным $-(11,60 \pm 1,39)$ ккал/моль ($KD = (3,11 \pm 16,10) \times 10^{-9}$) и $-(11,20 \pm 0,99)$ ккал/моль ($KD = (6,11 \pm 15,67) \times 10^{-9}$).

Заключение

Согласно нашим данным, наиболее вероятный сайт связывания низкомолекулярного лиганда AAD82 с mAβ₄₀ включает в себя АО TYR10, VAL12, GLN15, VAL18. Сайт связывания fAβ₄₀ с AAD82 смещен к С-концевому участку аминокислотной цепи по сравнению с таковым для mAβ₄₀.

Наш анализ позволил получить представление о геометрии наиболее вероятной области связывания mAβ₄₀/fAβ₄₀ с молекулой AAD82, что даёт возможность точно влиять на свойства данного класса низкомолекулярных лигандов и константу взаимодействия его представителей с Aβ. Для дальнейшего изучения способности молекулы AAD82 связываться с различными формами Aβ₄₀ и ингибировать образование фибрилл необходимо проведение экспериментов *in vitro*. В случае получения положительных результатов такое соединение может рассматриваться как потенциальный кандидат для разработки новых подходов к диагностике и терапии БА.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

- Bulic B., Pickhardt M., Mandelkow E.M., Mandelkow E. Tau protein and tau aggregation inhibitors. *Neuropharmacology*. 2010;59(4–5):276–289. DOI: 10.1016/j.neuropharm.2010.01.016.
- Hernández-Rodríguez M., Correa-Basurto J., Nicolás-Vázquez M.I., Miranda-Ruvalcaba R., Benítez-Cardoza C.G., Reséndiz-Albor A.A., Méndez-Méndez J.V., Rosales-Hernández M.C. Virtual and *In Vitro* Screens Reveal a Potential Pharmacophore that Avoids the Fibrilization of Aβ1-42. *PLoS One*. 2015;10(7):e0130263. DOI: 10.1371/journal.pone.0130263.
- Kumari S., Maddeboina K., Bachu R.D., Boddu S.H.S., Trippier P.C., Tiwari A.K. Pivotal role of nitrogen heterocycles in Alzheimer's disease drug discovery. *Drug*

- Discov. Today.* 2022;27(10):103322. DOI: 10.1016/j.drudis.2022.07.007.
4. Landau M., Sawaya M.R., Faull K.F., Laganowsky A., Jiang L., Sievers S.A., Liu J., Barrio J.R., Eisenberg D. Towards a pharmacophore for amyloid. *PLoS Biol.* 2011;9(6):e1001080. DOI: 10.1371/journal.pbio.1001080.
 5. Pandolfi F., De Vita D., Bortolami M., Coluccia A., Di Santo R., Costi R., Andrisano V., Alabiso F., Bergamini C., Fato R., Bartolini M., Scipione L. New pyridine derivatives as inhibitors of acetylcholinesterase and amyloid aggregation. *Eur. J. Med. Chem.* 2017;141:197–210. DOI: 10.1016/j.ejmech.2017.09.022.
 6. Porat Y., Abramowitz A., Gazit E. Inhibition of amyloid fibril formation by polyphenols: structural similarity and aromatic interactions as a common inhibition mechanism. *Chem. Biol. Drug Des.* 2006;67(1):27–37. DOI: 10.1111/j.1747-0285.2005.00318.x.
 7. Rabal O., Sánchez-Arias J.A., Cuadrado-Tejedor M., de Miguel I., Pérez-González M., García-Barroso C., Ugarte A., Estella-Hermoso de Mendoza A., Sáez E., Espelosi M., Ursua S., Haizhong T., Wei W., Mu-sheng X., García-Osta A., Oyarzabal J. Design, Synthesis, and Biological Evaluation of First-in-Class Dual Acting Histone Deacetylases (HDACs) and Phosphodiesterase 5 (PDE5) Inhibitors for the Treatment of Alzheimer's Disease. *J. Med. Chem.* 2016;59(19):8967–9004. DOI: 10.1021/acs.jmedchem.6b00908.
 8. Zhu Z., Yang T., Zhang L., Liu L., Yin E., Zhang C., Guo Z., Xu C., Wang X. Inhibiting A β toxicity in Alzheimer's disease by a pyridine amine derivative. *Eur. J. Med. Chem.* 2019;168:330–339. DOI: 10.1016/j.ejmech.2019.02.052.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Дерюшева Евгения Игоревна, к.ф.-м.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: evgenia.deryusheva@gmail.com

Аликова Валерия Дмитриевна*, Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: alikovakera@mail.ru

Литус Екатерина Андреевна, к.м.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: calitus@gmail.com

Долганов Алексей Алексеевич, ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»;
e-mail: alexsm2004@gmail.com

Доценко Виктор Викторович, д.х.н., ФГБОУ ВО «Кубанский государственный университет»;
e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

Шевелёва Марина Петровна, к.х.н., Институт биологического приборостроения ФГБУН ФИЦ «Пушкинский научный центр биологических исследований» РАН;
e-mail: marina.shevelyova@gmail.com

Evgeniya I. Deryusheva, Cand. Sci. (Phis.-Math.), Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: evgenia.deryusheva@gmail.com

Valeria D. Alikova*, Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: alikovakera@mail.ru

Ekaterina A. Litus, Cand. Sci. (Med.), Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: calitus@gmail.com

Dolganov Aleksey Alekseevich, Kuban State University;
e-mail: alexsm2004@gmail.com

Viktor V. Dotsenko, Dr. Sci. (Chem.), Kuban State University;
e-mail: victor_dotsenko@mail.ru

Marina P. Shevelyova, Cand. Sci. (Chem.), Institute for Biological Instrumentation, Pushchino Scientific Center for Biological Research of the Russian Academy of Sciences;
e-mail: marina.shevelyova@gmail.com

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author